Über die neuesten Ergebnisse auf dem Gebiete der Trypanosomenforschung

Von

Professor Dr. P. Ehrlich

Vortrag, gehalten am 7. April 1909 in Berlin vor der Deutschen tropenmedizinischen Gesellschaft

---

Sonder-Abdruck
aus
Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene, Band XIII, 1909, Beiheft 6
Verlag von Johann Ambrosius Barth in Leipzig.

WELLCOME INSTITUTE LIBRARY
Coll. welMOmec
Coll. pam
No. QW 4
1909
E334

Archiv für Schiffs- und Tropen-Hygiene, unter besonderer Berücksichtigung der Pathologie und Therapie herausgegeben von Dr. C. Mense (Cassel). Jährlich 24 Hefte. M. 20.—.

Beihefte zum Archiv für Schiffs- und Tropen-Hygiene in zwangloser Folge erscheinend. Jedes Heft ist einzeln käuflich, der Preis der Hefte richtet sich nach dem Umfang. **Die Beihefte** bringen monographische Darstellungen über verschiedene den Tropenarzt interessierende Themata. Sie wollen das Archiv selbst entlasten, andererseits ermöglichen, daß größere Arbeiten ungeteilt veröffentlicht werden können. Sie erscheinen nach Bedarf und sind einzeln käuflich. Bei Bezug sämtlicher Beihefte eines Jahrganges wird ein ermäßigter Preis eingeräumt.

Die Beihefte zu Band XI, 1907 (280 S. mit 9 Tafeln, Preis M. 11.—) enthalten:

1. **Studien über die in den Tropen erworbene Dysenterie** (Viereck), 41 Seiten mit 5 Abbildungen, 2 schwarzen und 1 farbigen Tafel. 1907. Einzelpreis M. 3.—.
2. **Beiträge zur Kenntnis des Trypanosoma gambiense** (Bentmann und Günther), 70 S. mit 1 schwarzen und 1 farb. Tafel. 1907. M. 4.—.
3. **Pharmakologische und chemisch-physiologische Studien über Chinin** (Giemsa und Schaumann), 84 S. 1907. M. 3.—.
4. **Fieber im Spätstadium der Syphilis** (Siebert), 33 S. mit 1 Tafel. 1907. M. 1.50.
5. **Wie erobert man Afrika für die weiße und farbige Rasse?** (Ziemann), 29 S. 1907. M. —.75.
6. **Über die Nieren beim Schwarzwasserfieber** (Werner), 20 S. mit 3 farbigen Tafeln. 1907. M. 1.50.

Die Beihefte zu Band XII, 1908 (436 S. mit 33 Tafeln, Preis M. 18.—) enthalten:

1. **Beiträge zur Morphologie der Spirochaeten (Sp. duttoni)** (M. Mayer), 19 S. mit 1 farb. Tafel. 1908. M. 1.25.
2. **Über die Schlafkrankheitsfliege bei Duala** (Zupitza), 30 Seiten mit 1 Karte der Umgegend von Duala. 1908. M. 1.50.
3. **Über Trypanosoma congolense** (Höhnel). 30 S. mit 2 Tafeln. 1908. M. 1.50.
4. **Kann der Deutsche sich in den Tropen akklimatisieren?** (Steudel). 22 S. 1908. M. —.75.
5. **Verhandlungen der Deutschen tropenmedizinischen Gesellschaft.** Erste Tagung. 164 S. Mit 1 Titelbild. 1908. M. 3.—.
6. **Untersuchungen über den Sandfloh, Beobachtungen über Cordylobia grünbergi (Dönitz). Über Hautmaulwurf (Creeping disease)** (Fülleborn). **Ueber in der Menschenhaut wandernde Hypoderma bovis-Larven** (Marbitz). 26 S. mit 2 Tafeln. 1908. M. 1.50.
7. **Über Filaria volvulus (Leuckart)** (Fülleborn). 17 S. m. 5 Taf. 1908. M. 1.50.
8. **Über Versuche an Hundefilarien und deren Übertragung durch Mücken** (Fülleborn). 43 S. mit 4 Tafeln. 1908. M. 2.50.
9. **Untersuchungen an menschlichen Filarien und deren Übertragung auf Stechmücken** (Fülleborn). 36 S. mit 7 Doppeltafeln. 1908. M. 4.—.
10. **Die Verteilung der Mikrofilarien im Körper und die Ursachen des Turnus bei Mikrofilaria nocturna und diurna. Studien zur Morphologie der Mikrofilarien** (Rodenwaldt). 30 S. mit 4 Tafeln. 1908. M. 3.—.
11. **Studien über pathogene Amöben** (Werner). 18 S. mit 6 Tafeln. 1908. M. 2.—.

Zu Band XIII, 1909 erschienen bis jetzt:

1. **Zur Hygiene europäischer Truppen bei tropischen Feldzügen** (zur Verth). 73 S. 1909. M. 2.—, Subskriptionspreis M. 1.60.
2. **Über Zellveränderungen in inneren Organen bei Variola** (Keysselitz und Mayer). 22 S. mit 1 Tafel. 1909. M. 1.75, Subskriptionspreis M. 1.40.
3. **Beitrag zur Kenntnis der Vogel- u. Fischtrypanosomen Kameruns** (Zupitza). 40 S. mit 6 Tafeln. 1909. M. 4.—, Subskriptionspreis M. 3.20.
4. **Über die „Verruga Peruviana"** (Bindo de Vecchi). 38 S. mit 1 farb. Tafel. 1909. M. 2.—, Subskriptionspreis M. 1.60.
5. **Zur Kenntnis der Orientbeule und ihres Erregers** (Bettmann und v. Wasielewski). 56 S. mit 5 Tafeln. 1909. M. 4.—, Subskriptionspreis M. 3.20.

In Vorbereitung befinden sich:

6. **Verhandlungen der Deutschen tropenmedizinischen Gesellschaft.** 2. Tagung.
7. **Die pathologische Anatomie der Amöbiasis in Vergleichung mit anderen Formen von Dysenterie** (Kuenen).

22500889081

Sonder-Abdruck aus
„Archiv für Schiffs- und Tropen-Hygiene".
Band XIII, 1909, Beiheft 6.
Verlag von Johann Ambrosius Barth in Leipzig.

Über die neuesten Ergebnisse auf dem Gebiete der Trypanosomenforschung.

Von

Professor **Dr. P. Ehrlich.**

(Vortrag, gehalten am 7. April in Berlin vor der Deutschen tropenmedizinischen Gesellschaft.)

Sehr verehrte Kollegen!

Ich bin der Aufforderung, in Ihrem Kreise über Trypanosomenerkrankungen zu sprechen, mit ganz besonderer Freude nachgekommen. Handelt es sich doch um ein Thema, das einerseits wegen der Vielheit und der Bedeutung der hierhergehörigen Krankheitsgruppen an und für sich das größte Interesse darbietet, und das andererseits auch nach der rein wissenschaftlichen Seite hin ein eingehendes Studium verdient. Wie Ihnen bekannt, habe ich seit einer Reihe von Jahren im Verein mit ausgezeichneten Mitarbeitern, Dr. Shiga, Franke, Browning, Röhl und Fräulein Gulbransen vorwiegend das, was ich die therapeutische Biologie der Trypanosomen nenne, bearbeitet. Da ich mich hier im Kreise von Spezialfachkollegen befinde, darf ich wohl das meiste dessen, was von uns ermittelt worden ist, als bekannt voraussetzen und mich damit begnügen, nur einzelne Punkte hier kurz zu skizzieren.

Als das wertvollste Mittel, in die wirklich intime chemische Struktur der Parasiten einzudringen, erwies sich die Auffindung der festen Stämme und deren eingehende Analyse. Es handelt sich hier um Eigenschaften, die durch eine konsequent durchgeführte arzneiliche Beeinflussung der Trypanosomen entstehen und allmählich zu einem Maximum gesteigert werden können. Die so gewonnene Variation ist aber als ein dauernder Erwerb des Protoplasmas anzusehen, da die Eigenschaft auch bei lang fortgeführten Passagen durch normale Tiere erhalten bleibt. So besitzen wir zurzeit einen arsenfesten Stamm, welcher im Lauf von 3 Jahren etwa 400 mal

durch normale Mäuse hindurchpassiert ist, also nicht mehr mit Arsenikalien in Berührung gekommen ist, und trotzdem seine Festigkeit ungeändert erhalten hat. Durch weitere Untersuchungen ist es gelungen, den Mechanismus der Arzneifestigkeit aufzuklären. Derselbe beruht darauf, daß in dem Trypanosomen, wie wohl überhaupt in allen Zellen, bestimmte chemische Gruppierungen, Chemozeptoren, vorhanden sind, welche zu bestimmten Arzneistoffen eine gewisse spezifische Verwandtschaft haben, die die Ursache der Verankerung und dadurch auch der arzneilichen Wirkung darstellt. So nehme ich bestimmte Rezeptoren an, die zu dem Radikal des dreiwertigen Arsens Verwandtschaft haben, wieder andere, die charakteristische Gruppierungen, die den basischen Triphenylmethanfarbstoffen eigen sind, oder aber die Gruppe der Trypanrotfarbstoffe an sich reißen. Die künstlich erzeugte Festigkeit ist nun darauf zurückzuführen, daß die Verwandtschaft der Rezeptoren zu den betreffenden Gruppierungen allmählich immer mehr bis zu einem bestimmten Minimum verringert wird. Das praktisch erreichbare Verwandtschaftsminimum, id est die maximale Festigung, ist aber nicht das von theoretischen Gesichtspunkten aus denkbar kleinste, sondern es ist eine Funktion der zur Verwendung kommenden Tierspezies. Wenn man Trypanosomen leicht in Nährmedien fortzüchten könnte, so würde es wahrscheinlich möglich sein, die denkbar höchste Arzneifestigkeit zu erzielen. Solches ist aber bei der üblichen Gewinnung der arzneifesten Stämme, die unter der Verwendung von lebenden Tieren verläuft, nicht möglich. Nehme ich als Beispiel eines der trypanoziden Mittel, das Parafuchsin, so hat dieses zu gleicher Zeit Verwandtschaft zu den Geweben des Wirtskörpers und zu den Parasiten. Wenn ich nun einen parafuchsinfesten Stamm der Trypanosomenrasse gewonnen habe, so heißt das nichts anderes, als daß die Avidität der betreffenden Rezeptoren der Trypanosomen so weit herabgesetzt ist, daß der zugeführte Farbstoff auch bei der größtmöglichen Dosis von den Parasiten nicht mehr verankert werden kann. Es wird also mit anderen Worten bei der Hochtreibung der Festigkeit die Avidität der betreffenden Rezeptoren sukzessive so weit gemindert, bis schließlich die Parasitotropie gegenüber der Organotropie Null geworden ist. Ist diese Grenze erreicht, so nimmt der fest gewordene Parasit nichts mehr von dem Arzneimittel auf und damit ist auch die Möglichkeit einer weiteren Steigerung, die ja nur auf der Aufnahme des zugeführten Chemikals beruhen kann, ausgeschlossen. Wenn

wir also sagen, ein Trypanosom hat in der Maus maximale Fuchsinfestigkeit gewonnen, so ist das nur eine Umschreibung der Tatsache, daß bei der Zuführung einer bestimmten Menge — und zwar des der Dosis letalis möglichst genäherten Quantums — der Parasit von dem Mittel nicht getroffen wird. Eine weitere Steigerung wäre nur möglich, wenn man den Tieren weit höhere Dosen applizieren könnte. Das ist aber durch die Vergiftung der Versuchstiere ausgeschlossen. Hieraus folgt, daß das Maximum der Festigkeit nur eine Funktion der für eine Tierspezies geltenden Dosis tolerata darstellt. Sobald diese Grenze durch Umgehung des lebenden Tieres ausgeschaltet werden könnte, würde es auch möglich sein, Stämme von „absolut maximaler" Festigkeit zu gewinnen.

In einem gewissen Gegensatz zu den arzneifesten Stämmen stehen die serumfesten Stämme, die gerade in der letzten Zeit eine vielfache Bedeutung gewonnen haben. In Gemeinschaft mit Dr. Röhl und Fräulein Gulbransen habe ich diese Verhältnisse eingehend studiert. Aus unserer demnächst erscheinenden Veröffentlichung will ich nur hervorheben, daß die Entstehung der serumfesten Stämme, d. h. solcher, die gegen die auf immunisatorischem Wege erhältlichen Antistoffe gefestigt sind, nicht nach demselben, sondern nach einem ganz anderen Schema erfolgt als die der arzneifesten Stämme.

Die Entstehung serumfester Stämme erfolgt, wenn sich eine Trypanosomenart unter dem Einfluß des spezifischen Antikörpers entwickelt, ein Fall, der bei gewöhnlichen Rezidiven nach ungenügender Heilung immer eintritt. Es zeigt sich hierbei, daß die Genese der antikörperfesten Stämme prinzipiell von der der arzneifesten Stämme insofern verschieden ist, als die Umwandlung des Protoplasmas 1. schnell und in einem Schlage erfolgt, und 2. wenn einmal eingetreten, sofort die maximale Höhe erreicht.

Die prinzipielle Verschiedenheit dieser beiden Festigkeiten hat darin ihre Begründung, daß es sich bei der Antikörperfestigkeit nicht um eine Aviditätsverringerung handelt. Sie kommt vielmehr dadurch zustande, daß ein bestimmter Rezeptor, der der Ernährungsfunktion dient und deshalb als Nutrizeptor bezeichnet wird, vollkommen verschwindet, und daß dafür eine ganz neue, verschiedenartige Rezeptorenart aus potentiellen Anlagen sich herausbildet. Es entspricht also die Arzneifestigkeit einer allmählichen Herabminderung einer Funktion, die Herausbildung der Serumfestigkeit der auf dem Wege plötzlicher Abänderung erfolgenden Neubildung

einer Funktion: einer Mutation. Aber in einem Punkt stimmen doch wieder diese beiden Abänderungen des Protoplasmas überein, nämlich darin, daß auch die Antikörperfestigkeit durch lange Serien vererbt werden kann. So besitzen wir jetzt drei verschiedene Stämme, die von dem gleichen Trypanosomenstamm auf dem Wege der Mutation abgeleitet sind und die jetzt schon ein Jahr in 180 Passagen durch normale Mäuse ungeändert fortgepflanzt wurden.

Auch die therapeutische Bedeutung dieser beiden Gruppierungen, der arzneifesten und der antikörperfesten Stämme ist eine verschiedene. Die einen spielen, wie wir zeigen werden, bei dem Problem der Rezidive und der Rezidivbehandlung eine sehr bedeutungsvolle Rolle, während die arzneifesten Stämme naturgemäß für die primäre Behandlung mit Arzneistoffen von Wichtigkeit sind. Da ich hier an erster Stelle mich mit der Theorie der Arzneiwirkungen zu beschäftigen habe, darf ich wohl ausführlicher auf die Chemozeptoren eingehen und beginne hier mit der wichtigsten Gruppe derselben, nämlich den Arsenozeptoren.

Wie Sie wissen, töten die in der Therapie verwandten Arsenikalien Atoxyl und Arsazetin die Trypanosomen im Reagenzglas nicht ab. Dagegen töten Derivate der Arsanilsäure, in denen das fünfwertige gesättigte Arsen in das ungesättigte dreiwertige Arsen übergeführt ist, die Trypanosomen schon in den allerextremsten Verdünnungen.

So tötet z. B. das Paraaminophenylarsenoxyd, das sich vom Atoxyl durch Reduktion ableitet, im Reagenzglas noch in einer Verdünnung von 1 : 1000000 im Lauf von einer Stunde die Trypanosomen ab; das von dem entsprechenden Phenol sich ableitende Phenolarsenoxyd noch in einer solchen von 1 : 10000000. Da nun aus den Untersuchungen von Binz und Schulz längst bekannt ist, daß der tierische Körper Arsensäure partiell zu arseniger Säure umwandelt, da wir ferner wissen, daß die Kakodylsäure in das übelriechende Kakodyl reduziert werden kann, scheint mir das Rätsel der sogenannten „indirekten Wirkung“ des Atoxyls durch einfache Reduktion aufgeklärt zu sein.

Es sind neuerdings gegen diese Anschauung bemerkenswerte Einwände erhoben worden, insbesondere von Levaditi und Uhlenhuth, jedoch hat Dr. Röhl diese Einwände in einer, wie ich meine, kaum anfechtbaren Weise widerlegt. Insbesondere hat er sich gegen die von Levaditi gemachte Annahme gewandt, daß das Reduk-

tionsprodukt des Atoxyls sich mit bestimmten Körperbestandteilen zu einer toxinähnlichen Verbindung vereinige, in welcher der Arsenrest dem Komplement, der Eiweißrest dem Ambozeptor entsprechen sollte, und den Nachweis erbracht, daß im Gegensatz zu dieser Anschauung die Reduktionsprodukte durch Zusatz des von Levaditi empfohlenen Leberextraktes nicht giftiger, sondern vielmehr ungiftiger werden. Daher glaube ich auf dem Standpunkt beharren zu müssen, daß der Arsenozeptor nur auf dreiwertiges Arsen eingestellt ist und nur solches zu verankern vermag.

Es hat sich nun weiterhin gezeigt, daß der Arsenozeptor entsprechend den obigen Darstellungen im Lauf der therapeutischen Beeinflussung eine allmähliche Aviditätsverringerung erfährt. Unsern Ausgangsstamm, den Arsenstamm I hatten wir dadurch erzeugt, daß wir die Trypanosomen immer und immer wieder durch Mäuse passierten, denen möglichst große Gaben Arsazetin gegeben wurden. Wir erhielten so einen Stamm, den eben erwähnten Arsenstamm I, der vollkommen fest ist gegen Arsazetin und auch gegen eine sehr große Reihe von andern Arsenikalien. Bei den vielfachen Versuchen fand sich schließlich eine Substanz, das Arsenophenylglyzin, das noch imstande ist, diesen Arsenstamm I zu beeinflussen; diese Substanz muß also noch befähigt sein, von dem Arsenstamm verankert zu werden. Hiernach stand aber zu erwarten, daß man durch Behandlung des Arsenstammes I mit Arsenophenylglyzin zu einer neuen Abzweigung kommen müßte, die nun auch hiergegen fest sein würde. In der Tat ist dieses gelungen und ich besitze nun einen festen Stamm, den Arsenstamm II, der vollkommen fest ist gegen Arsenophenylglyzin (Tabelle I). Unterwirft man diesen Arsenstamm II der Einwirkung des von Plimmer zuerst eingeführten Brechweinsteins, so wird derselbe noch beeinflußt, es gelingt aber leicht, durch sukzessive Behandlung mit arseniger Säure nun einen Stamm, den Arsenstamm III zu gewinnen, der vollkommen fest ist gegen Antimonialien (Tabelle II).

Interessanterweise haben wir aber auch einmal einen brechweinsteinfesten Stamm direkt erzielt bei einem Stamme, der ausschließlich mit Arsenophenylglyzin behandelt worden war. Aus dieser Feststellung ergibt sich, daß der Arsenozeptor sukzessive immer mehr und mehr in seiner Avidität und in seiner Anziehungskraft für Arsenikalien verringert werden kann und daß man ganz verschiedene Stufen dieser Verringerung, I, II und III, die durch geeignet gewählte Arsenikalien leicht limitiert werden können, her-

Tabelle I.

Arsenophenylglyzin. Wirkung auf die Trypanosomeninfektion bei Mäusen bei Verwendung normaler und fester Stämme.

Tag nach der Infektion	Ausgangsstamm							Fester Stamm I				Fester Stamm II	
	1	2	3	4	5	6	Kontrolle	7	8	9	Kontrolle	10	Kontrolle
1	inf.	inf.	inf.	inf.	inf.	inf.	inf.	inf.	inf.	inf.	inf.	inf.	inf.
	+ 1/1300	+ 1/1000	+ 1/750	+ 1/650	+	+	+	+ 1/750	+ 1/500	+ 1/400	+	+ 1/150	+
2	+	–	–	–	+++ 1/300	+++ 1/150	+++	–	–	–	+++	+++	+++
3	++	–	–	–	–	–	tot	–	–	–	tot	tot	tot
4	+++	–	–	–	–	–		–	–	–			
5	tot	–	–	–	–	–		–	–	–			
6		–	–	–	–	–		–	–	–			
7		+	–	–	–	–		–	–	–			
8		+++	–	–	–	–		–	–	–			
9		+++	–	–	–	–		+	–	–			
10		tot	–	–	–	–		+++	–	–			
11			+	–	–	–		tot	–	–			
12			++	–	–	–			–	–			
13			+++	–	–	–			–	–			
14			tot	–	–	–			–	–			
150				–	–	–			–	–			
				geheilt	geheilt	geheilt			geheilt	geheilt			

Erklärung: Trypanosomen im Blut: — keine; + wenige; ++ viele; +++ sehr viele. Dosierung: 1 ccm der angegebenen Lösung pro 20 g Maus.

Tabelle II.
Tartarus stibiatus.

Tag nach der Infektion	Fester Stamm II		Fester Stamm III	Kontrolle
	inf.	inf.	inf. gleichz. $^1/_{2500}$	inf.
1	+ $^1/_{5000}$	+ $^1/_{4000}$	+ $^1/_{2500}$	+
2	—	—	+++	+++
3	—	—	tot	tot
4	—	—		
5	—	—		
6	—	—		
7	—	—		
8	—	—		
9	+	+		
10	+++	+		
11	tot	+++		
12		+++		
13		tot		

1 ccm der angegebenen Verdünnung subkutan pro 20 g Maus. + wenige, +++ sehr viele, — keine Trypanosomen im Blut.

zustellen vermag. Von allen bisher untersuchten Stoffen scheint bis jetzt die arsenige Säure die größte Avidität gegenüber dem Arsenozeptor zu entfalten, und es ist uns bisher noch nicht gelungen, einen Stamm zu erzeugen, der gegen dieses Präparat fest wäre. Dies steht auch mit den Feststellungen Löfflers in bester Übereinstimmung.

Sehr interessant ist, daß, als wir unsern Arsenstamm II mit arseniger Säure weiterbehandelten, wir zwar Antimonfestigkeit erzielten, nicht aber Arsenigsäurefestigkeit. Auch diese Tatsache ist eben nur so zu erklären, daß es sich hier nur um eine einzige Funktion, die gegen die verschiedensten Arsenikalien von differentester Konstitution gerichtet ist, handeln kann. Die gewöhnliche, jetzt so beliebte Ausschüttelungs- und Lipoidtheorie versagt hier vollkommen insofern, als die verwandten Stoffe, Arsenophenylglyzin, Paraoxyphenylarsinsäure, Brechweinstein, Atoxyl, Arsazetin, die weitgehendsten Differenzen der Konstitution zeigen und zu einem großen Teil überhaupt nicht lipoidlöslich sind. Hier kann es sich nur darum handeln, daß eine bestimmte Gruppierung des Protoplasmas mit dem Arsenrest direkt chemisch reagiert.

Wir haben im Lauf der Zeit im Speyerhause eine große Zahl von Derivaten der Phenylarsinsäure untersucht, die alle den Arsenrest enthielten und hierbei hat sich gezeigt, daß die Heilkraft

dieser Substanzen eine ganz verschiedenartige ist. Speziell ist die Wirkung der Phenylarsinsäure selbst im Verhältnis zu seinem Amidoderivat und seinem Oxyderivat eine wenig befriedigende. In meinem Vortrage in der Deutschen Chemischen Gesellschaft habe ich an der Hand bestimmter Beispiele und vorwiegend farbiger Derivate der Phenylarsinsäure auszuführen versucht, daß man annehmen muß, daß nicht nur die Arsengruppe von dem Protoplasma verankert wird, sondern daß auch die andern Gruppierungen des chemischen Moleküls der verschiedenartigen Substitutionsprodukte der Phenylarsinsäure in gleicher Weise von bestimmten Rezeptoren gefesselt werden. Der Arzneistoff wird gewissermaßen in seinen verschiedenen Gruppierungen sukzessive von besonderen Fängen des Protoplasmas gefesselt, gleich wie ein Schmetterling, dessen einzelne Teile mit verschiedenen Nadeln fixiert werden. Genau wie der Schmetterling erst am Rumpf und dann sukzessive an den Flügeln aufgespannt wird, gilt das auch von den komplizierter gebauten Arzneisubstanzen. Auch hier können wir häufig eine Gruppierung experimentell festlegen, die die primäre Verankerung vermittelt. Ich nenne eine solche Gruppe das primäre Haptophor, die andern die sekundären Haptophore. Hier möchte ich besonders hervorheben, daß wir außer dem Arsenophenylglyzin, welches einen an der Amidogruppe haftenden Essigsäurerest enthält, nur noch wenige Verbindungen gefunden haben, die imstande sind, den Arsenstamm I zu beherrschen. Es sind das die Arsenophenoxyessigsäure, die Arsenothioglykolsäure und dann noch einige verwandte Verbindungen, die ebenfalls die Gruppierung CH_2COOH enthalten. Alle diese Verbindungen enthalten den Essigsäurerest, so daß ich die Vermutung hege, daß ein bestimmter Rezeptor für den Rest der Essigsäure in den Zellen existieren muß, und daß gerade dieser Aceticozeptor[1]) für die Wirkung des Arsenophenylglyzins und der genannten Stoffe maßgebend ist.

[1]) Ich habe den Ausdruck Aceticozeptor gewählt, um das Vorhandensein des Restes CH_2CO_2H zu markieren, welcher noch salzbildend fungiert. Die Bezeichnung Acetylo- oder Acetozeptor möchte ich für Verbindungen, die wie Acetanilid die Gruppierung $COCH_3$ enthalten, reservieren.

Ich darf wohl hier eine interessante Beobachtung erwähnen, die den Arsenstamm II, der gegen Arsenophenylglyzin und zugleich gegen die genannten Aceticokörper vollkommen fest ist, betrifft. Herr Dr. Neven hat durch systematische Prüfungen — durch Mischung von trypanosomenhaltigem Blut mit den verschiedenen Chemikalien und der mikroskopisch festgestellten Immobilisierung oder Abtötung der Parasiten — den Ausgangsstamm, den Arsenstamm I und den Arsenstamm II quoad Resistenz gegenüber einer Reihe von reduzierten Arsenikalien genau ausgewertet. Aus seinen Versuchen ergab sich, daß bei Verwendung von Paraaminophenylarsenoxyd und Paraoxyphenylarsenoxyd eine große Verschiedenheit zwischen dem Ausgangsstamm und den zwei festen Rassen bestand, indem zur Abtötung des Ausgangsstammes weit geringere Konzentrationen notwendig waren, als zur Abtötung der zwei anderen. Die beiden Arsenstämme jedoch wurden von genau denselben Konzentrationen abgetötet (Tabelle III A). Dagegen ergab sich wie zu erwarten war, ein bedeutender Unterschied, wenn Arsenstamm I und II vergleichend der Beeinflussung von Arsenophenylglyzin ausgesetzt wurden (Tabelle III B). Aus diesen Beobach-

Tabelle III[1]).

Abtötungsversuche im Reagenzglas bei verschiedenen Stämmen.

A) mit Paraoxyphenylarsenoxyd.

1. Ausgangsstamm.

Verdünnungen:

Zeit	1 : 100000	1 : 1000000	1 : 2000000	1 : 4000000	1 : 10000000
sofort	alle unbewgl.	gut beweglich	gut beweglich	gut beweglich	gut beweglich
3 Min.	. . . . .	schwach bew.	schwach bew.	„ „	„ „
5 „	. . . . .	alle unbewgl.	„ „	schwäch. bwgl.	„ „
8 „	. . . . .	. . . . .	alle unbewgl.	„ „	schwäch. bwgl.
10 „	. . . . .	. . . . .	. . . . .	einige unbwgl.	„ „
12 „	. . . . .	. . . . .	. . . . .	alle unbewgl.	„ „
15 „	. . . . .	. . . . .	. . . . .	. . . . .	„ „
20 „	. . . . .	. . . . .	. . . . .	. . . . .	schwach bwgl.
25 „	. . . . .	. . . . .	. . . . .	. . . . .	einige unbwgl.
30 „	. . . . .	. . . . .	. . . . .	. . . . .	„ „
35 „	. . . . .	. . . . .	. . . . .	. . . . .	viele unbwgl.
40 „	. . . . .	. . . . .	. . . . .	. . . . .	„ „
45 „	. . . . .	. . . . .	. . . . .	. . . . .	d. meist. unbw.
50 „	. . . . .	. . . . .	. . . . .	. . . . .	„ „ „
55 „	. . . . .	. . . . .	. . . . .	. . . . .	alle unbwgl.

[1]) Conf. Otto Neven: „Über die Wirkungsweise der Arzneimittel bei Trypanosomiasis“ Inaug.-Diss. Bern 1909.

Arsenstamm I.

Verdünnungen:

Zeit	1:10000	1:20000	1:40000	1:100000	1:1000000
sofort	alle unbewgl.	schwäch.bwgl.	gut beweglich	gut beweglich	gut beweglich
3 Min.	„ „	„ „	„ „	„ „	„ „
5 „	„ „	schwach bwgl.	„ „	„ „	„ „
8 „	„ „	„ „	„ „	„ „	„ „
10 „	„ „	alle unbewgl.	schwäch.bwgl.	„ „	„ „
15 „	„ „	„ „	schwach bwgl.	„ „	„ „
20 „	„ „	„ „	alle unbewegl.	„ „	„ „
25 „	„ „	„ „	„ „	„ „	„ „
30 „	„ „	„ „	„ „	schwäch.bwgl.	„ „
35 „	„ „	„ „	„ „	schwach bwgl.	„ „
40 „	„ „	„ „	„ „	f. alle unbwgl.	„ „
50 „	„ „	„ „	„ „	„ „	„ „
60 „	„ „	„ „	„ „	„ „	„ „

Arsenstamm II.

Verdünnungen:

Zeit	1:10000	1:20000	1:40000	1:100000	1:1000000
sofort	alle unbewgl.	gut beweglich	gut beweglich	gut beweglich	gut beweglich
3 Min.	„ „	teilw.schwäch.	„ „	„ „	„ „
5 „	„ „	schwach bwgl.	schwäch.bwgl.	mäßig g. bwgl.	„ „
8 „	„ „	„ „	„ „	„ „	„ „
10 „	„ „	alle unbewgl.	schwach bwgl.	„ „	„ „
15 „	„ „	„ „	„ „	schwäch.bwgl.	„ „
20 „	„ „	„ „	„ „	„ „	„ „
25 „	„ „	„ „	alle unbewgl.	„ „	„ „
30 „	„ „	„ „	„ „	schwach bwgl.	„ „
35 „	„ „	„ „	„ „	„ „	„ „
45 „	„ „	„ „	„ „	alle unbewegl.	„ „
50 „	„ „	„ „	„ „	„ „	„ „
60 „	„ „	„ „	„ „	„ „	„ „

B) mit Arsenophenylglyzin.

Arsenstamm I. | Arsenstamm II.

Verdünnungen:

Zeit	1:50	1:100	1:50	1:000
sofort	gut beweglich	gut beweglich	gut beweglich	gut beweglich
3 Min.	„ „	„ „	„ „	„ „
5 „	schwäch. bewegl.	„ „	„ „	„ „
8 „	schwach bewegl.	„ „	„ „	„ „
10 „	„ „	„ „	„ „	„ „
12 „	alle unbeweglich	schwäch. bewegl.	„ „	„ „
15 „	„ „	„ „	„ „	„ „
18 „	„ „	schwach bewegl.	„ „	„ „
20 „	„ „	alle unbeweglich	„ „	„ „
30 „	„ „	„ „	„ „	„ „
40 „	„ „	„ „	„ „	„ „
50 „	„ „	„ „	„ „	„ „
60 „	„ „	„ „	„ „	„ „

tungen folgt ohne weiteres, daß der Unterschied zwischen Arsenstamm I und Arsenstamm II nur darin zu suchen ist, daß zwar die Einziehung des Arsenozeptors in den beiden Stämmen ungefähr die gleiche ist, daß aber die Avidität des Aceticozeptors im Arsenstamm II eine Änderung erfahren hat: Im Arsenstamm I ist der Aceticozeptor von starker, im Arsenstamm II von schwacher Funktion.

Nun werden wir auch den Unterschied zwischen den beiden Stämmen ohne weiteres erklären können. Lasse ich auf den Arsenstamm I mit voll erhaltener Avidität des Aceticozeptors das Arsenophenylglyzin einwirken, so wird dasselbe von dem Aceticozeptor des Trypanosomens fixiert, und diese Verankerung bewirkt dann nachträglich, daß auch der Arsenrest mit dem Arsenozeptor, trotz der Verringerung seiner Avidität, in Verbindung treten kann. Wenn wir solches in der üblichen biologischen Terminologie ausdrücken wollten, so würden wir sagen: durch die Besetzung des Essigsäurerestes hat sekundär die Arsenogruppe des Arsenophenylglyzins eine Aviditätserhöhung erfahren, die sie befähigt, nun auch mit einem schwach aviden Arsenozeptor zu reagieren. Es fungiert also — und das erklärt die Sonderstellung des Arsenophenylglyzins und seiner Verwandten — in ihnen der Essigsäurerest als das „primäre Haptophor", und der Aceticozeptor ist — um bei dem Schmetterlingsbeispiel zu bleiben, — die den Rumpf fixierende Nadel.

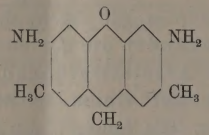
Zur Erklärung möchte ich noch erwähnen, daß in der synthetischen Chemie und insbesondere in der Chemie der sogenannten Ringschlüsse sich ungezählte Beispiele für ein solches Vorkommen finden, insofern als von zwei in Reaktion tretenden Gruppen die eine, stark avide, sich zunächst mit einer Gruppe, z. B. der NH_2-Gruppe des Anilins verbindet, und daß infolge dieser Bindung eine zweite Gruppierung, die sonst nicht an den Benzolkern herantreten könnte, befähigt ist, den Ringschluß auszulösen.

Nun, meine Herren, ich fürchte, diese Vorstellungen von den verschiedenen verankerungsfähigen Gruppierungen eines Heilstoffes, von der Annahme einer primären Bindungsgruppe und der sekundären Verfestigung werden Ihnen vielleicht etwas sonderbar und phantastisch erscheinen, und Sie werden vielleicht darüber lächeln, daß ich eben den Vergleich mit dem Schmetterling herangezogen habe. Aber ich habe die Überzeugung gewonnen, daß nur diese Vorstellungen überhaupt ein Eindringen in den wirklichen Mecha-

nismus der Arzneiwirkung und eine rationelle Konstruktion neuer Arzneimittel gestatten.

Ich darf vielleicht an einem Beispiel diese Auffassung hier kurz skizzieren. Wie ich in früheren Arbeiten gezeigt habe, haben die arzneifesten Stämme eine gewisse Spezifität: der gegen Fuchsin gefestigte Stamm ist fest gegen Fuchsin und eine Reihe der Substitutionsprodukte, wie Malachitgrün, Methylviolett, Nachtblau usw., er ist aber nicht fest gegen andere chemische Typen. So sind auch die Arsenstämme I, II, III nur fest gegen Arsenikalien, nicht aber fest gegen Trypanblau und nicht fest gegen die Triphenylmethanfarbstoffe. Nun haben wir aber neuerdings eine höchst interessante Ausnahme von diesem Gesetz konstatieren können.

In Gemeinschaft mit Röhl hatte ich früher gefunden, daß ein aus Metamidokresol und Formaldehyd erhältliches Pyronin, dessen Leukoverbindung die Formel



besitzt, noch imstande ist, einen fuchsinfesten Stamm zu beeinflussen. Es wurde daraufhin der keine Schwierigkeiten bietende Versuch gemacht, pyroninfeste Stämme zu erzielen. Bei einer Revision dieser Stämme, die Herr Dr. Neven vornahm, stellte es sich nun heraus, daß der gegen Pyronin gefestigte Stamm auch eine ganz erhebliche Festigkeit gegenüber Arsenikalien aufwies. Dabei zeigte die chemische Untersuchung, daß der verwandte Farbstoff durchaus arsenfrei war. Bei einer Wiederholung des Versuches mit diesem und verwandten Stoffen[1]) wurde das gleiche Resultat erhalten. Weiterhin ergab sich die wichtige Tatsache, daß unsere arsenfesten Stämme eo ipso auch eine sehr erhöhte Widerstandsfähigkeit gegen Pyronin und verwandte Stoffe besaßen (Tabelle IV—VII).

[1]) Besonders hat sich hierfür das Akridingelb (aus Metatoluylendiamin und Formaldehyd synthetisiert) geeignet erwiesen. Die Leukobasis desselben hat die Formel

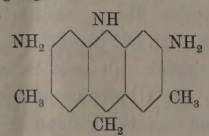


Tabelle IV.

Ausgangsstamm (Ferox) unter Einwirkung von Arsazetin, Arsenophenylglyzin und Parafuchsin.

Tag nach der Infektion	Arsazetin			Arsenophenylglyzin			Parafuchsin		Kontrolle
	1	2	3	4	5	6	7	8	
	inf.	inf.	inf.	inf.	inf.	inf.	inf.	inf.	inf.
1	+ 1 : 200	+ 1 : 100	+ 1 : 75	+ 1 : 1000	+ 1 : 750	+ 1 : 650	+ 1 : 1500	+ 1 : 1200	+
2	−	−	−	−	−	−	+	−	+++
3	+	−	−	−	−	−	+	−	tot
4	−	−	−	−	−	−	−	−	
5	−	−	−	−	−	−	−	−	
6	−	−	−	−	−	−	−	−	
7	+	−	−	+	−	−	−	−	
8	+++	−	−	+++	−	−	−	−	
9	+++	−	−	+++	−	−	+	−	
10	tot	−	−	tot	−	−	+	+	
11		−	−		+	−	++	+++	
12		−	−		++	−	tot	tot	
13		−	−		+++	−			
14		−	−		tot	−			
15		−	−			−			
150		− geheilt	− geheilt			− geheilt			

Tabelle V.

Ausgangsstamm (Ferox) unter Einwirkung von Pyronin und Akridin.

Tag nach der Infektion	Pyronin				Akridin
	1	2	3	4	5
	inf.	inf.	inf.	inf.	inf. 1:800
1	+ 1:450	+ 1:300	+ 1:200	+ 1:150	+ 1:800
2	—	—	—	—	—
3	—	—	—	—	—
4	—	—	—	—	—
5	—	—	—	—	—
6	—	—	—	—	—
7	—	—	—	—	—
8	+	—	—	+	—
9	+++	+	+	+	—
10	tot	++	+++	+++	—
11		+++	tot	tot	—
12		tot			+
13					+++
14					tot

Tabelle VI.

Pyroninstamm fest gegen Arsazetin, halbfest gegen Arsenophenylglyzin.

Tag nach der Infektion	Arsazetin	Arsenophenylglyzin				Kontrolle
	1	2	3	4	5	
	inf.	inf.	inf.	inf.	inf.	inf.
1	+ 1:25	+ 1:750	+ 1:550	+ 1:400	+ 1:300	+
2	+++	++	+	—	—	+++
3	tot	+++	+	—	—	tot
4		+++	+++	—	—	
5		tot	tot	—	—	
6				—	—	
7				—	—	
8				+	—	
9				+++	++	
10				tot	+++	
11					tot	

Erklärung: Trypanosomenzahl im Blut: — keine, + wenige, ++ viele, +++ sehr viele.

Dosierung: 1 ccm der angegebenen Lösung pro 20 g Maus.

Tabelle VII.

Arsenstamm II fest gegen Arsenophenylglyzin und Akridin, halbfest gegen Pyronin, nicht fest gegen Parafuchsin.

Tag nach der Infektion	Pyronin 1	Pyronin 2	Pyronin 3	Pyronin 4	Akridin 5	Parafuchsin 6	Parafuchsin 7	Parafuchsin 8	Arsenophenylglyzin 9	Kontrolle
	inf.	inf.	inf.	inf.	inf. 1:800	inf.	inf.	inf.	inf. 1:80	inf.
1	+ 1:400	+ 1:300	+ 1:200	+ 1:150	+ 1:800	+ 1:2500	+ 1:2000	+ 1:1500	+	+
2	+++	+++	+++	+++	+++	+	+	+	+++	+++
3	+++	+++	++	++	tot	—	—	—	tot	tot
4	+++	+++	—	—		—	—	—		
5	+++	—	—	—		—	—	—		
6	+++	+	—	—		—	—	—		
7	tot	+++	—	—		—	—	—		
8		+++	—	—		—	—	—		
9		tot	—	+		—	—	—		
10			+	+++		—	—	—		
11			+++	tot		—	—	—		
12			+++			—	—	+		
13			tot			—	—	—		
14						—	—	+		
15						+	—	tot		
16						++	—			
17						+++	+			
18						+++	+++			
19						tot	+++			
20							tot			

Erklärung: Trypanosomenzahl im Blut: — keine, + wenige, ++ viele, +++ sehr viele. Dosierung: 1 ccm der angegebenen Lösung pro 20 g Maus.

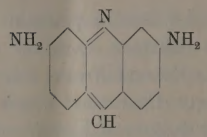
Unerwartet und von ganz besonderem Interesse dürfte die Feststellung sein, daß man mit Hilfe von Pyronin und verwandten Stoffen viel schneller einen Stamm arsenfest machen kann als mit den Arsenikalien selbst. Während, um den vollentwickelten Arsenstamm I zu erreichen, es oft langer Monate bedarf, kann man binnen ein paar Wochen einen pyroninfesten Stamm erzielen, der maximale Arsazetinfestigkeit und außerdem noch eine partielle Widerstandsfähigkeit gegenüber Arsenophenylglyzin besitzt. Da nun auch durch langjährige Behandlung mit Arsazetin keine wesentliche Festigkeit gegen Arsenophenylglyzin erreichbar ist, sehen wir, um wieviel stärker der Farbstoff festigt. Ich glaube, daß diese Tatsachen von der allergrößten Bedeutung sind. Ich hatte ja in meinem Vortrage in der Deutschen Chemischen Gesellschaft schon darauf hingewiesen, daß der Arsenozeptor nicht nur imstande sei, gegen Arsenikalien zu festigen, sondern auch gegen Antimon und Wismut. Da handelt es sich allerdings um Stoffe, die derselben chemischen Gruppierung angehören und daher boten diese Feststellungen nichts Wunderbares. Dagegen folgt aber aus den obigen Feststellungen, — daß Arsen auch fest macht gegen den Farbstoff und der Farbstoff gegen Arsen — ohne weiteres, daß der Arsenozeptor die gleiche Angriffsstelle für beide so verschiedenartige Typen bietet.

Nun, meine Herren, haben wir wenigstens einen Hinweis für die Erklärung dieser Tatsache. Wir wissen genau, welche Gruppierungen bei diesem Farbstoff in Frage kommen, der sich ableitet von dem Typus eines Diphenylmethanfarbstoffes, und zwar des Diamidobenzhydrols, dadurch, daß die beiden Benzolreste durch einen sogenannten Brückensauerstoff in feste Verbindung gebracht werden. Man sollte daher annehmen, daß die beiden Farbstoffe sich chemisch sehr nahestehen, das ist aber nicht der Fall, und schon äußere Umstände weisen darauf hin. So ist der Hydrolfarbstoff von violetter Farbe, während das Pyronin rot-orange ist mit wunderbarer Fluoreszenz. Diese weitgehenden Differenzen der Farbnatur entsprechen auch tiefen konstitutionellen Unterschieden insofern, als das Diamidobenzhydrol dem Parachinoidtypus angehört, während das Pyronin eine sogenannte orthochinoide Verbindung ist.

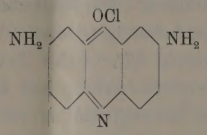
Ich darf hier wohl daran erinnern, daß die Parachinone durch Oxydation aromatischer Paradioxyverbindungen entstehen. So bildet sich aus dem Hydrochinon, dem Paradioxybenzol das ge-

wöhnliche Chinon, aus 1,2 Dioxynaphthalin das sogenannte β-Naphthochinon, der zuerst bekannte Vertreter eines Orthochinons. In dem Chinon haben die Sauerstoffreste eine doppelte Bindung, und gerade der ungesättigte Charakter dieser Sauerstoffreste ist es, welcher eine so große Reaktionsfähigkeit verleiht. Wie neuerdings festgestellt, treten bei solchen ungesättigten Verbindungen latente Verwandtschaften, sogenannte Restaviditäten auf, deren chemische Erklärung ich hier nicht berühren will. So ist z. B. das Parachinon imstande, Brom zu addieren. Ein typisches Beispiel solcher Restaviditäten zeigt, um ein bekanntes Beispiel anzuführen, das Kohlenoxyd, welches sich durch seine hohe Toxizität von der voll gesättigten Kohlensäure unterscheidet. Das Kohlenoxyd ist genau so befähigt, sich mit dem Hämoglobin zu verbinden, wie der Sauerstoff; außerdem verbindet sich das Kohlenoxyd mit metallischem Nickel zu Kohlenoxydnickel und dem entsprechenden Kohlenoxydeisen. In den erwähnten Farbstoffen sind nun solche chinoide Bindungen enthalten. So ist das Pararosanilin in Analogie zu setzen mit dem Parachinon. Wird das Pararosanilin reduziert, so entsteht aus dem intensiv roten Farbstoff das weiße Leukanilin, das durch Oxydation — genau wie Hydrochinon zu Chinon — wieder in den parachinoiden Farbstoff übergeführt wird. Auch biologisch treten die Unterschiede klar zutage, insofern als die parasitiziden Eigenschaften nur in dem Farbstoff voll entwickelt sind, dagegen in dem Leukoprodukt vollkommen fehlen. Wir werden daher folgern müssen, daß es der chinoide Zustand und die mit ihm zutage tretenden zwei Residualaviditäten sind, die die biologische Wirkung an erster Stelle auslösen.

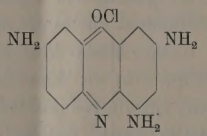
Nun haben wir uns davon überzeugt, daß unsere verschiedenen Arsenstämme gegen parachinoide Farbstoffe keine Festigung erfahren haben. Dieselben zeigen gegen den Typus der parachinoiden Farbstoffe, das Pararosanilin, nicht die geringste Resistenz. Diese tritt erst ein, wenn wir Diphenylmethanfarbstoffe in Anwendung ziehen, denen durch geeignete Substitution mit Sauerstoffresten (Pyroninreihe), oder mit Stickstoffresten (Akridinreihe), orthochinoide Konstitution zukommt. In der Tat haben wir uns überzeugen können, daß dieses eigentümliche Verhalten nicht nur bei den schon genannten Pyroninen, sondern auch bei bestimmten Vertretern des Akridingelbes auftritt,



das heißt Farbstoffen, in denen die Bindung der beiden Benzolkerne durch Stickstoff erfolgt. Ja, wir haben sogar gesehen, daß auch noch ein anderer orthochinoider Farbstoff



der sich nicht mehr von dem Diphenylmethan, sondern vom Diphenylamin ableitet und in welchem die beiden Phenylreste durch Sauerstoff verbunden sind, also ein Vertreter der Oxazine, ebenfalls in diese Reihe zu gehören scheint. Der Liebenswürdigkeit von Herrn Prof. Dr. Kehrmann verdanken wir einen Farbstoff folgender Konstitution:



Wir haben festgestellt, daß dieser Farbstoff sich verschieden verhält gegenüber normalen und arsenfesten Stämmen, insofern, als die letzteren erst durch stärkere Konzentration des Farbstoffes zur Abtötung gelangen. Bei diesen Versuchen ist nun eine weitere höchst interessante Beobachtung gemacht worden. Dr. Röhl und Fräulein Gulbransen haben nämlich gefunden, daß unsere gewöhnlichen Trypanosomenrassen sich kurz vor dem Absterben violett färben, während der arsenfeste Stamm unter denselben Umständen und auch noch kurz nach dem Tode vollkommen farblos bleibt. Es scheint also, als ob hier die Herabminderung der Avidität, die Einziehung des Chemozeptors auch dem Auge direkt sichtbar gemacht werden kann.

Aus allem diesem folgere ich, daß der Arsenozeptor nicht nur dazu bestimmt ist, Arsen und die nächstliegenden Metalloide an sich zu reißen, sondern daß er eine viel weitergehende

Funktion hat, indem er eine große Reihe orthochinoider Verbindungen, deren genaue chemische Definition und Abgrenzung zu ergründen Aufgabe der Zukunft ist, zu fesseln vermag. Es ist also der Arsenozeptor eine chemische, auch auf Orthochinone abgepaßte Zwinge.

Auf jeden Fall steht fest, daß eine scheinbar so spezifische Funktion wie die Arsenfestigkeit, auch ohne Hilfe von Arsenikalien durch eine Zahl rein organischer Substanzen erzeugt werden kann, und diese Tatsache dürfte nach manchen Richtungen hin auch von praktischer Bedeutung sein. So ist es sehr wahrscheinlich und möglich, daß durch Zuführung organischer Stoffe die Arsenempfindlichkeit der der Behandlung unterworfenen Objekte eine Beeinflussung erfahren kann, die zu einer erhöhten oder verringerten Empfindlichkeit führen kann.

Wenn man, um einen konkreten Fall zu benutzen, Akridingelb oder Pyronine, für die primäre Behandlung von Schlafkrankheit verwenden wollte, so müßte man in Erwägung ziehen, daß man hierdurch sehr leicht arsenfeste Trypanosomenstämme erzeugt, welche eine nachträgliche Behandlung mit Arsenikalien vereiteln würden.

In meinen Betrachtungen habe ich mich vorwiegend damit beschäftigt, eine klare Vorstellung zu geben über die Bedeutung, welche die Chemozeptoren für die Fixierung der Arzneistoffe überhaupt haben. Aber diese Feststellungen geben doch noch keinen vollen Aufschluß über den speziellen Wirkungsmechanismus der Arzneimittel gegenüber Trypanosomen. Das Trypanosoma hat ja schon eine hohe Differenzierung: es hat den Protoplasmaleib, Hauptkern — einen Nebenkern, den Blepharoblast, die undulierende Membran. Es wäre also immerhin von Wichtigkeit, zu entscheiden, ob sich die Chemozeptoren diffus über das ganze Protoplasma verteilen, oder ob noch irgendwelche Unterschiede zwischen den einzelnen Zellkonstituentien bestehen. In dieser Beziehung habe ich nun schon vor einer Reihe von Jahren einige sehr interessante Beobachtungen machen können — die ich kurz in den Harben Lectures erwähnt habe —, und die dafür sprechen, daß in den Zellfunktionen prinzipielle Unterschiede vorhanden sein müssen. Ich hatte damals bei dem Arsenstamm I mit Hilfe eines „Trypozid" genannten Präparates, das im wesentlichen wohl ein etwas zersetztes Arsenophenylglyzin darstellte, eine weitere Festigung erzielt, die darin zutage trat, daß, wenn infizierte Tiere am ersten Tage nach der Infektion mit dem Präparat behandelt wur-

den, die Infektion auch von Dosen, die den Ausgangsstamm abtöteten, nicht im mindesten beeinflußt wurde. Damals habe ich auch eine außerordentlich überraschende Beobachtung gemacht. Wenn wir nämlich im Reagenzglas den Ausgangsstamm und den Trypozidstamm verglichen, so zeigte sich ganz wider Erwarten, daß Lösungen 1:500 den festen Stamm in 3—7 Minuten bewegungslos machten, während der gewöhnliche Stamm unter diesen Umständen bis zu 50 Minuten am Leben bleiben konnte. Wir hatten also hier die paradoxe Erscheinung, daß der feste Stamm gegen das betreffende Arsenikal weit empfindlicher war als der normale Stamm. Diese Feststellung stand aber doch in scharfem Gegensatz zu dem Tierversuch, und es war daher notwendig, Kontrollen vorzunehmen, derart, daß die beiden Stämme mit stufenweisen Verdünnungen des Chemikals versetzt, und daß dann diese Mischungen Tieren injiziert wurden. Es zeigte sich in bester Übereinstimmung mit dem Tierversuch, daß bei dieser Versuchsanordnung der arsenfeste Stamm weit schwerer abgetötet wurde als der normale Stamm.

Tabelle VIII.

Trypanosomenaufschwemmung gemischt mit Trypozidlösungen. Mischungen Mäusen sofort subkutan injiziert.

Tag nach der Infektion	Ausgangsstamm					Halbfester Arsenstamm II				
	1	2	3	4	Kontrolle	1	2	3	4	Kontrolle
	1:7000	1:4500	1:3000	1:2000		1:4800	1:2400	1:2000	1:600	
	inf.	inf.	inf.	inf.	inf.	inf.	inf.	inf.	inf.	inf.
1	—	—	—	—	+	+	—	—	—	+
2	—	—	—	—	++	+	—	—	—	++
3	—	—	—	—	+++	+++	—	—	—	+++
4	+	—	—	—	tot	tot	+	+	—	tot
5	++	—	—	—			+++	++	—	
6	+++	—	—	—			tot	+++	—	
7	tot	—	—	—				tot	—	
		Infektion nicht angegangen							nicht angegangen	

Abtötung im Reagenzglas.

Trypozidlösungen 1:500 in vitro;
Ausgangsstamm unbeweglich nach 30—40 Min.;
Halbfester Arsenstamm II unbeweglich nach 3—7 Min.

Aus diesem gegensätzlichen Verhalten ergibt sich eine Gruppierung des Zelleibes in zwei gleiche Teile:

1. Biologische Substrate, die mit der Beweglichkeit des Protoplasmas als solchem in Konnex stehen. Diese Substanzen zeigten eine ausgesprochene Überempfindlichkeit gegenüber dem verwandten Arsenikal. Im Gegensatz hierzu waren aber

2. Substrate, die mit der Vermehrung der Parasiten in Zusammenhang stehen, unterempfindlich. Ich habe dieses Resultat schon in den Harben Lectures in kurzer Weise dadurch erklärt, daß der Kern oder besser der Chromidialapparat unterempfindlich, das Protoplasma überempfindlich geworden sei.

Nun, meine Herren, ich glaube, es wahrscheinlich machen zu können, daß es bei der Bekämpfung der Trypanosomenerkrankungen im wesentlichen darauf ankommt, den Anteil, der die Vermehrung der Parasiten beherrscht, therapeutisch zu beeinflussen. Ich habe schon in meinem Vortrage in der Berliner Medizinischen Gesellschaft darauf hingewiesen, daß Busk die Beobachtung gemacht hat, daß das Trypanrot für Paramäzien an und für sich gar nicht schädlich ist, indem sie wochenlang in starken Trypanrotlösungen zu leben vermögen, daß sie jedoch dabei ihre Fortpflanzungsfähigkeit einbüßen und daß sich diese Hemmungen selbst noch in sehr großen Verdünnungen geltend machen. Ich habe damals auch darauf hingewiesen, daß das Trypanrot ganz spezielle Beziehungen zu den die Vermehrung auslösenden Komponenten haben kann. Durch die Feststellung von Busk erklärt sich wohl in einfachster Weise das zuerst von mir in Gemeinschaft mit Shiga erbrachte Beispiel der sogenannten „indirekten“ Wirkung des Trypanrots, daß nämlich im Trypanrot die Parasiten nicht geschädigt werden, daß aber trotzdem im Tierkörper eine Sterilisation eintritt. Es ist ja ganz offenbar, daß bei so kurzlebigen Parasiten, wie sie die Trypanosomen darstellen, eine Verhinderung der Vermehrung identisch ist mit einer Sterilisation des Organismus, wenn sie nur alle Parasiten gleichmäßig trifft. So, meine Herren, ist vielleicht auch die Tatsache zu erklären, die neuerdings bei Untersuchung des als eine so mächtige Waffe gegen Trypanosomeninfektionen erkannten Arsenophenylglyzins beobachtet worden ist. Schilling und Uhlenhuth haben nämlich konstatiert, daß die

Trypanosomen selbst in relativ starken Lösungen des Arsenophenylglyzins nicht zur Abtötung gelangen. Wenn wir aber den oben geschilderten Misch-Injektionsversuch machen, so überzeugt man sich leicht, daß unter diesen Verhältnissen das Arsenophenylglyzin eine nicht unerhebliche Wirkung ausübt, indem selbst Mischungen von Blut mit einer Lösung, die nur $^1/_{800}$ Arsenophenylglyzin enthielt, ein Angehen der Infektion verhindert. Wir werden daraus folgern müssen, daß das Arsenophenylglyzin in besondere Beziehungen tritt zu den der Zellteilung resp. der Vermehrung der Parasiten dienenden Apparaten und Organen. Beobachtungen von Dr. Roehl und Dr. Neven sprechen dafür, daß ähnliches auch bei den andern Arzneimitteln der Fall ist und daß bei Verwendung kleiner Dosen, die bei Menschen in Betracht kommen, nicht die brüske Abtötung der Parasiten die Hauptsache ist, daß es vielmehr ausreicht, wenn jeder einzelne Parasit teilungsunfähig, also steril gemacht wird. Der Ausdruck „Therapia sterilisans", der ja ursprünglich andeuten sollte, daß der Organismus von den Parasiten befreit und so steril geworden ist, deckt also bei vielen Arzneistoffen gleichzeitig auch das Wesen dieses Vorganges.

Sinn der experimentellen Therapie ist es ja, durch ganz systematische, rationelle und möglichst variierte Tierversuche, die sich nicht auf eine, sondern auf ganz verschiedene Tierspezies erstrecken und die Heilbedingungen festlegen sollen, ein wirklich optimales Heilmittel, das den Versuch am Menschen wert ist, ausfindig zu machen. Aber mit diesem therapeutischen Versuch fängt erst die schwere Arbeit an. Die Geschichte der Medizin lehrt, daß diese Aufgabe eine außerordentlich schwierige ist. Wird doch selbst bei Arzneimitteln, die wie Quecksilber, Chinin usw. schon seit Jahrhunderten bewährt sind, noch immer die zweckmäßigste Form gesucht. Bei einem neuen Heilmittel gar sind die Schwierigkeiten ganz besondere, weil wir hier überhaupt erst den richtigen Weg ausfindig machen müssen und damit zu rechnen haben, daß spezielle Kontraindikationen, die auf spezifische Überempfindlichkeit zurückzuführen sind, besondere Gefahren bei der Einführung eines neuen Mittels bedingen. Das gilt besonders für die Arsenikalien. Hier hat es sich, wie bekannt, herausgestellt, daß das Atoxyl unerwarteterweise verschiedenartige Störungen, insbesondere aber die so außerordentlich bedenkliche Amaurose auszulösen imstande ist. Man hat aus diesen Unfällen schon einige wichtige und praktische Konsequenzen gezogen. Man hat festgestellt, daß Patienten, die

irgendwelche Augenstörungen haben, überhaupt nicht dieser Kur unterworfen werden dürfen. Französische Autoren haben gefunden, daß beigemengte anorganische Arsenderivate, die in den früheren Atoxylpräparaten nicht immer ausgeschlossen waren, die Rolle als Schrittmacher für die schweren Schädigungen übernehmen, und daß man aus diesen Gründen nur chemisch reines Arsanilat verwenden darf. Weiterhin habe ich zuerst von R. Koch davon Kenntnis erhalten, daß bei längerer Anwendung von Atoxylien Überempfindlichkeiten auftreten, die lange Zeit bestehen können. Es ist daher auch jetzt das Bestreben hervorgetreten, die Atoxylkuren nicht beliebig und in schematischer Weise, sondern mit längeren Intervallen vorzunehmen, um eben der Entstehung der Überempfindlichkeit, der Voraussetzung der Schädigungen, aus dem Wege zu gehen.

Auf Veranlassung von Exzellenz Koch werden nun einige der Substanzen, insbesondere das Azetylderivat des Atoxyls — das Arsazetin — und das Arsenophenylglyzin, in Afrika auf ihren Heilwert untersucht, jedoch bin ich noch nicht in der Lage, über die Heilresultate Auskunft zu geben. Da sich nun aber herausgestellt hat, daß das Arsazetin, trotzdem es im Tierversuch viel günstiger wirkt und im allgemeinen weit besser vertragen wird als das Atoxyl, doch auch beim Menschen die bekannten Augenstörungen hervorrufen kann[1]), lege ich auf die Anwendung des Arsenophenylglyzins einen weit größeren Wert, da es diese Nebenwirkungen nicht hat und im Tierversuch gegenüber Trypanosomen viel energischer wirkt als Atoxyl, Arsazetin und Orsudan. Es ist das Arsenophenylglyzin von einer großen Zahl von Untersuchern (Schilling, Uhlenhuth, Friedberger, Wendelstadt, Wassermann, Flexner, Terry, Röhl) bei verschiedenen Tierarten mit allergrößtem Erfolge versucht worden. Die Heilung erfolgt durch eine einzige Injektion einer großen, aber immerhin nicht lebensgefährlichen Dosis. Selbst wenn bei einem solchen Versuch einige wenige Tiere der Ver-

[1]) Bemerken möchte ich, daß das Arsazetin bei leichter beeinflußbaren Erkrankungen, wie Pellagra und Rekurrens, mit Vorteil angewandt werden kann. Dagegen hat die Hoffnung, durch energische Arsazetinkuren eine Abtötung der Syphiliserreger zu erzielen, sich nach mir zugegangenen Berichten nicht erfüllt. In Rücksicht auf die oben erwähnten, vorläufig nicht ganz vermeidbaren Augenstörungen glaube ich daher von einer Verwendung der Atoxylien (Arsanilat, Arsazetin) bei Syphilis im allgemeinen abraten zu sollen. In Betracht kämen sie höchstens bei Ausnahmefällen, insbesondere solchen, die gegen Quecksilber- und Jodbehandlung sehr rebellisch sind.

giftung erliegen, so würde das, wie ich vorstehend schon erwähnt habe, auch nichts schaden, da es nur eine Frage der Rentabilität ist, wenn von 100 Tieren einer trypanosomeninfizierten Herde vielleicht 90 durch eine einzige Injektion zur Heilung kommen und die anderen zehn der Vergiftung erliegen. Es ist immer besser, diesen Schaden zu erdulden, als den ganzen Bestand an der Erkrankung aussterben zu lassen.

Bei Menschen haben wir allerdings diese Eventualität, daß nämlich die Heildose Schaden hervorruft, unter allen Umständen zu vermeiden. Diese Aufgabe ist beim Arsenophenylglyzin nur langsam und mit der größten Vorsicht zu lösen. Es wäre ja am einfachsten, daß man mit kleinen Dosen arbeiten und die Arsenophenylglyzinkur ähnlich wie die Quecksilberbehandlung durchführen würde, aber ich glaube, daß dieser Weg nicht zweckmäßig ist, da bei dem andauernden Gebrauch von Arsenophenylglyzin Überempfindlichkeiten entstehen können, die die Weiterbehandlung unmöglich machen. Abgesehen hiervon können sich bei lang andauernder schwacher Behandlung, sofern durch dieselbe die Parasiten nicht abgetötet werden, auch feste Stämme herausbilden. So hat Professor Schilling eine rasche Entstehung von Arsenfestigkeit beim Hunde nach Arsenophenylglyzin schon beobachten können. Wenn wir aber mit möglichst großen Dosen arbeiten wollen — und es können vielleicht 2—3 g für die Sterilisierung des infizierten Menschen notwendig sein —, so wachsen mit der Größe der Dosis und der größeren Heilchance auch die Bedenken. Sie sehen, wir befinden uns hier in einer etwas schwierigen Situation: ganz große Dosen, die zur Sterilisierung ausreichen, sind vielleicht bei einzelnen Individuen nicht ohne Gefahr anzuwenden, während die Verwendung häufiger kleiner Dosen wieder andere Nachteile mit sich bringt.

Wie sollen wir nun den therapeutischen Kurs zwischen dieser Szylla und Charybdis finden? Ich denke, auch hierüber geben unsere neueren Versuche Aufschluß. Sollten bei den höheren notwendigen Dosen Nebenwirkungen eintreten, so ist es möglich, die Arsenophenylglyzindosis dadurch zu reduzieren, daß man gleichzeitig Kombinationsmittel, insbesondere Tryparosan reicht. Bei Maus und Kaninchen haben wir uns davon überzeugt, daß eine solche Kombination außerordentlich vorteilhaft wirkt.

So kann man ein trypanosomeninfiziertes Kaninchen heilen, wenn man ihm pro Kilogramm 0,015 Arsenophenylglyzin — ungefähr den 17. Teil der Dosis toxica — intravenös injiziert und gleichzeitig

per Schlundsonde ein größeres Quantum des gänzlich unschädlichen Tryparosans einführt. Auf Grund solcher Versuche hoffe ich, daß es möglich sein wird, die Sterilisation schon mit einer weit kleineren Dose Arsenophenylglyzin auszuführen, als dies bei Arsenophenylglyzin allein möglich ist. Und ich glaube auch, daß dieser Weg die Möglichkeit bietet, auch bei Menschen in einem Akt — certe et jucunde — die Therapia sterilisans durchzuführen. Sie sehen, daß hier noch eine intensive Arbeit experimenteller und klinischer Art vor uns liegt. Wir sollten uns aber die Arbeit nicht unnütz erschweren dadurch, daß wir diese Therapie zunächst an Fällen ausprobieren, die, schon länger behandelt, oft rückfällig geworden sind und die nach meiner Ansicht dem therapeutischen Vorgehen große Schwierigkeiten bieten können. Gerade bei den Tierversuchen habe ich mich vielfach überzeugt, daß die Behandlung der Rezidive bei verschiedenen Tierspezies z. B. der Maus — nicht Kaninchen! — ganz besondere Schwierigkeiten bietet: so außerordentlich leicht es ist, eine Maus primär zu behandeln und auch noch wenige Stunden vor dem Tode mit Sicherheit der Heilung zuzuführen, so schwer und unsicher ist die Behandlung eines Rezidivs, selbst bei ganz minimalen Mengen von Trypanosomen. Wenn wir daher die systematische Sterilisation der menschlichen Schlafkrankheit versuchen wollen, so würde es sich zunächst darum handeln, diese Sterilisierung nur an ganz frischen, noch nicht vorbehandelten Fällen zu erproben. Erst dann, wenn hierbei gute Resultate erzielt sind und an solchen die beste Behandlungsmethode ausprobiert ist, kann man sich auch den schwierigeren Aufgaben zuwenden. Wenn von Anfang an zu große Anforderungen an die Leistungen eines Mittels gestellt werden, kann es nicht wundernehmen, daß dasselbe versagt. Ist doch auch der praktische Nutzen des Tuberkulins, welches jetzt als Heil- und diagnostisches Mittel sich immer glänzender bewährt, im Anfang dadurch verdunkelt worden, daß in Kliniken und Krankenhäusern viel zu schwere, überhaupt nicht mehr heilbare Fälle an erster Stelle der Behandlung unterworfen wurden.

Auf jeden Fall kann ich sagen, daß von der großen Reihe der Arzneistoffe keines im Tierversuch so glänzende Resultate ergeben hat, wie das Arsenophenylglyzin, und so darf man wohl hoffen, daß es auch der vereinten Arbeit möglich werden wird, dasselbe der Therapie menschlicher Erkrankungen dienstbar zu machen.

Nachschrift.

Seither sind mir durch gütige Vermittlung des Reichskolonialamtes die ersten Mitteilungen über die Anwendung des Arsenophenylglyzins zugekommen, die von den Herren Stabsarzt Prof. Dr. Kleine, Stabsarzt Dr. v. Raven und Oberarzt Dr. Eckardt herrühren. Es hat sich bei der Anwendung des Arsenophenylglyzins ergeben, daß einmalige Dosen von 0,5 g die Trypanosomen auf längere Zeit zum Verschwinden bringen und keinerlei Nebenerscheinungen verursachen. Auch Doppeldosen von 0,75 g an zwei aufeinanderfolgenden Tagen wurden ohne Beschwerden angewandt. Auch von Herrn Professor Konrad Alt in Uchtspringe sind mehrfach Doppeldosen von 1,0 g wiederholt in Anwendung gezogen worden, so daß von den viel resistenteren Negern sicher auch diese Dosis gut vertragen wird. Da nun nach den Tierversuchen die Chance des Dauererfolges mit der Größe der Dosis hyperbolisch wächst, hoffe ich, daß die ebengenannten Mengen bei einem Teil der Fälle vielleicht schon zu einer Heilung ausreichen können.

Schmidt, Dr. **Heinrich,** Dr. **L. Friedheim,** Dr. **A. Lamhofer,** Dr. **J. Donat, Diagnostisch-therapeutisches Vademecum** für Studierende und Ärzte zusammengestellt. 9. Auflage. VII und 428 Seiten mit Abbildungen. 1909. Als Taschenbuch mit Bleistiftöse in abwaschbarem Leinen elegant gebunden M. 6.—. Gebunden und mit Schreibpapier durchschossen Mk. 7.—.

Schmidt's Jahrbücher: Man kann nicht gut mehr des Tatsächlichen, Wissenswerten auf einen so knappen Raum zusammenfassen. Die Antworten, die der Unsichere erhält, sind überall klar und richtig.

Zuelzer, Dr. G., Chemische und mikroskopische Diagnostik. Eine praktische Einführung für Studierende und Ärzte. XII, 256 Seiten mit 109 Abbildungen im Text und auf 9 farbigen Tafeln. 1906. M. 9.—, geb. M. 10.—.

Zentralblatt für innere Medizin: Das vorliegende Buch will keine ausführliche und auch keine systematische Diagnostik sein, vielmehr will es dem praktischen Bedürfnis des Lernenden, der sich nach einfachen und brauchbaren Methoden, ihrer richtigen Ausführung und ihrer klinischen Bedeutung umsieht, entgegenkommen. Diesem Zweck entspricht es in vorzüglicher Weise. Durch zahlreiche Abbildungen werden die Befunde erläutert. Das Buch wird zweifellos seinen Weg in die Praxis finden.

Dönitz, W., Die wirtschaftlich wichtigen Zecken, mit besondererer Berücksichtigung Afrikas. VIII. 127 S. mit 38 Abb. auf 6 Taf. 1907. M. 5.—, geb. M. 5.80.

Wiener Klinische Wochenschrift: Das Buch besitzt alle Vorzüge eines klar geschriebenen Werkes, das den Zweck verfolgt, nicht nur dem Fachmanne zu dienen, sondern auch jenem Teile der Mediziner, die diesem wichtigen Gebiete Interesse entgegenbringen.

Calcar, Prof. Dr. R. P. van, Immunitätsreaktionen und einige ihrer praktischen Verwendungen für Klinik und Laboratorium. VII, 134 Seiten. Lex.-8°. 1908. M. 5.—.

Calcar, Prof. Dr. R. P. van, Dialyse, Eiweißchemie und Immunität. XI, 81 Seiten mit 11 Figuren. 1908. M. 3.—.

Beide Schriften ergänzen sich gegenseitig; sie wollen beweisen, daß die Verwendung der modernen Immunitätsreaktionen nicht allein zur Erklärung des Wesens einer Reihe noch dunkler Krankheitserscheinungen von großem Wert sein kann, sondern daß dieser Wert noch größer bei dem Suchen nach Mitteln sein wird, um die Krankheitserscheinungen rationell zu bestreiten.

Sander, Marinestabsarzt a. D., **Dr. L., Die Tsetsen** (Glossinae Wiedemann). II, 77 Seiten mit einer Tafel und 25 Abbildungen. 1905. M. 2.40.

Die in Afrika vorkommende Fliege, Tsetse genannt, gilt schon lange als Überträgerin verschiedener seuchenhafter Säugetier-Krankheiten. In der vorstehenden Arbeit, die zuerst im „Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene" erschienen ist, werden die offenstehenden Fragen geklärt und die Lebensweise etc. der Fliegen erörtert. Viele schöne, zum Teil selbstgezeichnete Abbildungen dienen zur Erläuterung.

Beitzke, Dr. **H.,** Privatdozent und Prosektor am Pathologischen Institut zu Berlin. **Taschenbuch der pathologisch-histologischen Untersuchungsmethoden.** 83 Seiten. 1907. Gebunden und mit Schreibpapier durchschossen M. 2.40.

Das Büchlein ist bestimmt für Studenten, Medizinalpraktikanten und solche Ärzte (insbesondere Krankenkassenärzte), die die für sie in Betracht kommenden Untersuchungen selbst ausführen wollen. Es bringt daher nur eine beschränkte Auswahl brauchbarer und tunlichst einfacher Methoden, auch ist die elementare Technik ausführlich behandelt.

Prowazek, Dr. S. von, Taschenbuch der mikroskopischen Technik der Protistenuntersuchung. 66 Seiten. 1907.
Gebunden und mit Schreibpapier durchschossen M. 2.—.

Deutsche Mediz. Wochenschrift: Das von dem bekannten Protozoenforscher in erster Linie für Mediziner geschriebene Taschenbüchlein enthält eine gute Zusammenstellung der Untersuchungsmethoden der wichtigsten, vor allem aber der pathogenen Protozoen . . . Jeder, der sich mit Protozoenuntersuchungen beschäftigen will, findet in dem Büchlein das Wissenswerteste über Untersuchungsmethoden, meist mit Literaturangaben.

Wasielewski, Stabsarzt Dr. **von, Studien und Mikrophotogramme zur Kenntnis der pathogenen Protozoen.**

1. Heft: **Untersuchungen über den Bau, die Entwicklung und über die pathogene Bedeutung der Coccidien.** V, 96 S. mit 27 Abb. u. 7 Lichtdrucktafeln (62 Mikrophotogr.). 1904. M. 6.—.
2. Heft: **Untersuchungen über Blutzellenschmarotzer (Hämosporidien).** Mit Zeichnungen und Mikrophotogrammen. IV, 175 Seiten. Mit 26 Abbildungen und 8 Lichtdrucktafeln (70 Mikrophotogr.). 1908. M. 12.—.

Deutsche Medizinische Wochenschrift: Die Wasielewskischen Studien sind um so mehr der Lektüre zahlreicher Ärzte zu empfehlen, als das Interesse für die parasitäre Protozoenkunde zwar rege und weit verbreitet in ärztlichen Kreisen ist, es an Sachverständnis auf diesem schwierigen Gebiete aber noch leider sehr mangelt.

Kühnemann, Dr. Georg, Differential-Diagnostik der inneren Krankheiten. Zweite umgearbeitete Auflage. VIII, 236 Seiten. 1908. Geb. M. 5.—.

Die 2. Auflage ist vollkommen revidiert; durch eine Kürzung des Inhalts wurde es möglich, den Preis so herabzusetzen, daß das Buch jetzt von jedem Praktiker und von jedem Studenten bezogen werden kann.

Münch. med. Wochenschrift: Die analytische Diagnostik des Verfassers stellt eine sehr verlässige und fruchtbare Methode dar, über den einzelnen Fall Klarheit zu gewinnen.

Deutsche militärärztliche Zeitschrift: Der Fleiß, mit dem Verfasser die Hilfsmittel der Diagnostik zusammengetragen hat, ist bewundernswert.

Haclesy & Sigismund, DDr. med., **Englisch für Mediziner.** Mit Aussprachebezeichnung von C. Just. VIII, 180 S. geb. M. 4.—.

Olivier & Sigismund, DDr. med., **Französisch für Mediziner.** Mit Anhang: Französisches Leben von P. v. Melingo. VIII, 207 S. geb. M. 4.—.

Le Boucher & Dr. Ricci, Italienisch für Mediziner. VIII, 192 S. geb. M. 4.—.

Diese Bücher setzen da ein, wo die gewöhnlichen Sprachlehrbücher aufhören. Jedem Mediziner, der in Badeorten oder Städten mit Fremdenverkehr praktiziert, der in fremde Länder gehen oder als Schiffsarzt Anstellung nehmen will, können die Bücher bestens empfohlen werden.

Kraepelin, Prof. Dr. **Emil, Psychiatrie.** Ein Lehrbuch für Studierende u. Ärzte.

Bd. I. **Allgemeine Psychiatrie.** 8. Aufl. XVI, 676 Seiten mit 38 Abbildungen. 1909. M. 18.50, geb. M. 20.—.

Bd. II. **Klinische Psychiatrie.** 7. Aufl. XIV, 892 Seiten mit 53 Abbildungen und 13 Tafeln. 1904. M. 23.—, geb. M. 24.50.

Schmidts Jahrbücher: Der Ref. hat K.s Buch schon wiederholt das beste deutsche Lehrbuch der Psychiatrie genannt. Es ist es auch heute noch .... Es ist mit der Behauptung nicht zu viel gesagt, daß K.s Buch jetzt weit über allen steht, die das gleiche Ziel verfolgen.

Oefele, Felix v., Technik der chemischen Untersuchung des menschlichen Kotes. 103 Seiten. 1908. Geb. und mit Schreibpapier durchschossen M. 2.60.

Jeder, der mit Stoffwechseluntersuchungen zu tun hat, wird dieses Buch benutzen müssen, auch der Chemiker.

Handbuch der Tropenkrankheiten. Unter Mitwirkung von Prof. Dr. A. Baelz (Tokio), Prof. Dr. P. W. Basset-Smith (Haslar), Dr. P. van Brero (Lawang) usw., herausgegeben von Dr. Carl Mense (Cassel). 3 Bände. M. 56.—, geb. M. 60.50.

I. Band: XII, 354 Seiten mit 124 Abbildungen im Text und auf 9 Tafeln. 1905. M. 12.—, geb. M. 13.20.

II. Band: XI, 472 Seiten mit 126 Abbildungen im Text und auf 18 schwarzen und farbigen Tafeln. 1905. M. 16.—, geb. M. 17.50.

III. Band: XVIII, 800 Seiten mit 315 Abbildungen im Text und auf 13 schwarzen und farbigen Tafeln. 1906. M. 28.—, geb. M. 29.80.

Literarisches Zentralblatt: Keine Nation kann diesem Sammelwerk ein gleich bedeutendes an die Seite setzen, das auf alle einschlägigen Fragen in wahrhaft mustergültiger Form Antwort gibt.

Deutsche Med. Wochenschrift, 1907: Die Ausstattung des Buches ist so vortrefflich wie die der früheren Bände. So ist denn das groß angelegte Werk, das den augenblicklichen Stand unserer Kenntnisse von den Tropenkrankheiten in Darstellungen von Autoren, die an der Erforschung der betreffenden Krankheiten hervorragenden Anteil genommen haben, wiedergibt, vollendet und wird voraussichtlich für eine geraume Zeit ein „standard work" in der internationalen Literatur auf dem Gebiete der Tropenmedizin bilden, und der verdienstvolle Herausgeber ist zu ihrem Gelingen zu beglückwünschen.

Deutsches Kolonialblatt: Was von dem ersten Bande an dieser Stelle gesagt ist, das läßt sich dem zweiten Bande auch nachrühmen. Wir haben es hier mit einem so umfassenden und ausführlichen Sammelwerk zu tun, wie es bisher auf diesem Spezialgebiet der medizinischen Wissenschaft nicht bestand. Für seine Gediegenheit und Wissenschaftlichkeit sprechen die Namen der Mitarbeiter, unter denen sich die bedeutendsten Kenner tropischer Krankheiten befinden. Auch die Illustration des Buches ist ganz vorzüglich.

Malaria, Internationales Archiv, unter der Direktion von Ronald Ross-London, C. W. Mac Callum-Baltimore, Edmond Sergent-Algier, B. Nocht-Hamburg, Angelo Celli-Rom, herausgegeben von C. Mense-Cassel. Vier Hefte bilden einen Band. M. 20.—.

Das neue, vierteljährlich erscheinende Malaria-Archiv will alle diejenigen Original-Arbeiten aufnehmen, die sich auf die Malaria beziehen. Ein reicher Stoff liegt schon vor, ist doch die Malaria die schwerste und verbreitetste Krankheit der Tropen und Subtropen, und um ihre Erforschung bemühen sich die bedeutendsten Gelehrten und Praktiker.

Die Zeitschrift erscheint in deutscher, englischer, französischer und italienischer Sprache. In jedem der Hauptländer dieser Sprachen sammelt ein bekannter Gelehrter das Material, weitere Mitarbeiter werden über die Veröffentlichungen in anderen Sprachen alljährlich berichten. Den Originalbeiträgen wird jedesmal ein kurzer Auszug des Inhalts in einer anderen Sprache beigegeben.

Druck von Grimme & Trömel in Leipzig.